

Über den Einfluß der Dehnung
auf die Kontraktionen
des Myometriums der Ratte
in verschiedenen Stadien
der Gravidität.

Ulrike Gerheiser

1977

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M.W. Rüsse

Über den Einfluß der Dehnung auf die Kontraktionen
des Myometriums der Ratte in verschiedenen Stadien
der Gravidität

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Ulrike Gerheiser
aus
Augsburg

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. M. Rüsse
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. E. Scharrer

Tag der Promotion: 25. Februar 1977



Einleitung

Seite

1. Kapitel

1

2. Kapitel

2

3. Kapitel

3

4. Kapitel

4

5. Kapitel

5

6. Kapitel

6

Meinen Eltern

7. Kapitel

7

8. Kapitel

8

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literatur	2
Material und Methodik	12
Ergebnisse	17
Diskussion	25
Zusammenfassung	30
Summary	32
Literaturverzeichnis	33
Lebenslauf	

Einleitung

In den Jahren 1936/37 veröffentlichten REYNOLDS und KAMINESTER zwei Arbeiten, die sich mit der Dehnung des Uterus und den daraus resultierenden Veränderungen der Myometriumzellen befaßten. Die Autoren konnten aufgrund ihrer Untersuchungen nachweisen, daß die chronische Dehnung der glatten Muskelzellen zu einer Hypertrophie dieser Zellen führt. Die Ergebnisse der Dehnungsversuche fanden durch die Ergebnisse der sich zu dieser Zeit stürmisch entwickelnden Endokrinologie nur wenig Beachtung.

Ende der fünfziger Jahre wurde im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen dann erneut der Einfluß der Dehnung auf das Myometrium untersucht und diskutiert. In diesen Arbeiten wird aber nicht klar definiert, welchen Anteil die im Uterusvolumen wachsende Frucht über den von ihr ausgehenden Dehnungsreiz an der Vergrößerung und der Kontraktilität des Organs hat.

Es war Ziel dieser Arbeit, die Wirkung der Dehnung der Uterusmuskulatur in verschiedenen Graviditätsstadien der Ratte zu untersuchen, um herauszufinden, ob dieser Einfluß am Zustandekommen der Kontraktionen des Myometriums beteiligt ist.

Literatur

Die Uteruswand besteht aus drei Schichten: der Tunica Mucosa, der Muscularis und der Serosa. Im Verlauf einer Gravidität kommt es unter anderem zu Veränderungen in der zweiten Uteruswandschicht, dem Myometrium. Morphologisch unterscheidet man in der Muscularis des Uterus bicornis der Ratte zwei Schichten, eine innere Ring- und eine äußere Längsschicht glatter Muskelzellen.

Die Myometriumzellen selbst sind stab-, streifen- oder spindelförmig. Ihr Nucleus liegt in der Mitte, kann aber auch in der Längsrichtung der Faser verschoben sein (BURNSTOCK, 1970). Die Myometriumzellen sind im nicht graviden Zustand etwa $3 - 5\mu$ breit und $50 - 100\mu$ lang. Diese Maße verändern sich während einer Gravidität erheblich, die Breite verdoppelt sich, und die Länge nimmt bis zum Zehnfachen des Ausgangswertes zu (CSAPO, 1962). Die Myometriumzellen gehören zum single-unit Typ (BURNSTOCK, HOLMAN und PROSSER, 1963). Derartige Muskelzellen entwickeln eine kontinuierliche, rhythmische Spontanaktivität, die vornehmlich durch Dehnungsreize und nicht durch Nervenimpulse ausgelöst wird. Im Gegensatz dazu werden glatte Muskelzellen vom multi-unit Typ - beispielsweise die der Nickhaut - vornehmlich durch Nervenimpulse zur Kontraktion gebracht.

Glatte Muskeln funktionieren nach den gleichen Regeln und Gesetzmäßigkeiten wie quergestreifte Muskeln mit einigen quantitativen Unterschieden in Bau und Funktion. In der glatten wie in der quergestreiften Muskelzelle wird in der Hauptsache durch die kontraktile Proteine Aktin und Myosin das Kontraktionsgeschehen vollzogen. Während diese Proteine jedoch im Skelettmuskel deutlich in Filamentform vorliegen, ist im glatten Muskel nur das fadenförmige Aktin klar erkennbar. Die Existenz des Myosins ist zwar chemisch nachgewiesen, aber morphologisch nicht identifiziert (HASSELBACH, 1965). Der Aktomyosingehalt im glatten Muskel ist viel geringer als im quergestreiften. Das Verhältnis von Aktin zu Myosin gleich eins zu vier ist jedoch bei beiden Muskeltypen das gleiche (NEEDHAM und WILLIAMS, 1963). Tropomyosin wurde im glatten Muskel in höherer Konzentration als im quergestreiften Muskel gefunden.

Die kontraktile Proteine binden ATP und spalten es in Gegenwart von Mg-Ionen. Ca-Ionen fungieren dabei als Regulatoren (BRIGGS, 1963, HASSELBACH, 1965). CSAPO und GERGELY (1950) konnten zeigen, daß der Uterusmuskel im Vergleich zum Skelettmuskel nur 1/7 an energiereichen Phosphaten aufweist. Für eine einzelne Kontraktion bestehen aber anscheinend die gleichen Energieerfordernisse für beide Muskeltypen. Daraus erklären sich die von HASSELBACH (1965)

festgestellten Unterschiede zwischen glatter und quergestreifter Muskulatur:

1. Der Uterus entwickelt nur einen Bruchteil der Spannung, die vom Skelettmuskel erreicht wird.
2. Die Uterusmuskulatur verkürzt sich sehr viel langsamer als die Skelettmuskulatur, und sie erschlafft langsamer.

Das mechanische Leistungsvermögen des Myometriums pro cm^2 nimmt während der Gravidität stark zu. Es ist wahrscheinlich, daß das kontraktile System des Myometriums während der Trächtigkeit aufgrund biochemischer Veränderungen ATP besser ausnützen kann als der nicht gravide oder der Kastratenuterus. Ähnliche Veränderungen an den kontraktilen Proteinen wie während der Gravidität können bei kastrierten Tieren durch Gaben von Östrogen hervorgerufen werden (LEDERMAIR, 1959).

Während das Zytoplasma der Muskelzelle des nicht graviden Uterus verhältnismäßig strukturarm ist, ändert sich dies im Verlauf einer Trächtigkeit erheblich. Aufgrund zellulärer Hypertrophie verlängert sich jede Zelle um ein Vielfaches, der Nukleus vergrößert sich, und die zytoplasmatischen Komponenten werden zahlreicher und komplexer (MARK, 1956). Die Zahl der Mitochondrien vermehrt sich erheblich, das endoplasmatische Retikulum ist stärker ausgeprägt, und

die Myofilamente nehmen an Zahl und Deutlichkeit stark zu (WETZSTEIN, 1965).

Nach Meinung von SALVATORE (1962) führen während der Gravidität zwei verschiedene Vorgänge zur Vergrößerung der Muskelzellen des Myometriums:

1. Bestimmte Zellen, die ihr Volumen verdoppeln und sich dann mitotisch oder amitotisch teilen, führen zur Zunahme der Zellzahl im ersten Trimester der Trächtigkeit (Hyperplasie). Nach der Geburt sollen diese Zellen die Uterusmuskelwand erneuern.
2. Die übrigen Muskelzellen wachsen weiter und erreichen schließlich ein außerordentlich großes Volumen. Diese Zellen sollen vornehmlich die Kontraktionen im Ablauf der Wehen vollziehen und nach der Geburt während des Puerperiums degenerieren (Hypertrophie während der letzten zwei Trimester der Gravidität).

Während der Trächtigkeit wird das Wachstum der glatten Muskelzellen des Uterus in erster Linie durch die Östrogene stimuliert. Unterstützt wird dieser Vorgang durch Progesteron und die mechanische, von der wachsenden Frucht ausgehende Dehnung. Die normalen, regelmäßigen Kontraktionen des Uterus während der Geburt sind das Ergebnis der ausgereiften, hypertrophierten Muskelzellen. Die große Anzahl der kleinen,

durch Hyperplasie entstandenen Muskelzellen ist allem Anschein nach für die Geburt von geringerer Bedeutung (SALVATORE, 1962).

Die Östrogene stimulieren die Synthese der kontraktilen Proteine im Uterusmuskel (CSAPO, 1958/59, DE CLUE, COMFORT und KING, 1969). Nach Ovariectomie nimmt die Aktomyosinkonzentration des Uterus bis auf ein Fünftel des Ausgangswertes ab. Dieser Vorgang ist reversibel und kann durch exogene Östrogenzufuhr aufgehoben werden (CSAPO und CORNER, 1953). Gegen Ende der Gravidität werden die höchsten Aktomyosinkonzentrationen gemessen (REYNOLDS, 1959). Unter Östrogeneinfluß kommt es weiterhin zur Zunahme des Wassergehaltes, der Ionenkonzentration und des Zellvolumens. Die Kohlenhydrat-Phosphorylierung und der Protein-Anabolismus werden gesteigert (COLE, 1950). Diese Vorgänge bewirken am östrogen-dominierten Uterus eine zunehmende Spannungsentwicklung, die als positives staircase Phänomen in der Literatur Eingang fand (CSAPO und CORNER, 1952, SCHOFIELD, 1955).

Die Dauer einer Kontraktion beträgt beim östrogen-dominierten Uterus circa 50 sec. und ist damit bedeutend länger als beim progesteron-dominierten Uterus (15 sec.). Der Schwellenwert für die Auslösung einer Aktionspotential-Serie liegt beim östrogen-stimulierten Uterus signifikant niedriger als beim

progesteron-dominierten Uterus (CSAPO und GOODALL, 1954). Während im Diöstrus die Antworten des isolierten Uterus auf elektrische Stimulation lokal beschränkt bleiben, werden sie im Östrus über das ganze Organ fortgeleitet. Der Uterus folgt in diesem Zustand dem "Alles- oder Nichts-Gesetz". Im Diöstrus sind die spontanen Bewegungen der Gebärmutter zudem schwach und unkoordiniert im Gegensatz zu den kräftigen, gut koordinierten Kontraktionen im Östrus (BOZLER, 1941, 1948, DOMINIC und REINKE, 1968).

Im Gegensatz zu den Östrogenen hat Progesteron nur eine geringe wachstumsstimulierende Wirkung auf den Uterus (VELARDO, 1958/59). DE CLUE, COMFORT und KING (1969) kamen zu der Überzeugung, daß das Progesteron keine erkennbare Zunahme der kontraktilen Elemente des Uterus bewirken kann. In Untersuchungen an kastrierten Ratten wurde festgestellt, daß Östradiol das Uteruswachstum sowohl durch Hypertrophie wie durch Hyperplasie stimuliert, während eine gleichzeitige Progesterongabe eine hemmende Wirkung auf beide Wachstumsarten haben soll (BRODY und WIKQUIST, 1961).

In der Mitte der Gravidität sind höhere Progesteronwerte für den Schutz des foetalen Lebens notwendig (CSAPO und WIEST, 1969). In Übereinstimmung damit fanden ICHIKAWA und Mitarbeiter (1974) bei Ratten während der Trächtigkeit zwi-

schen dem 3. und 5. Tag einen starken Anstieg des Progesterons und einen noch höheren zwischen dem 13. und 20. Tag der Gravidität. Es wird angenommen, daß Progesteron die Membran der Uterusmuskelzelle durch Erhöhung der Kalziumbindung und durch Veränderung der Natriumpermeabilität stabilisiert (BOHR, 1964). Dadurch wird der Uterus während der Trächtigkeit relativ unerregbar: er zeigt ein negatives staircase Phänomen, kann nur eine geringere Spannung entwickeln als der östrogen-dominierte Uterus (SCHOFIELD, 1955), der Schwellenwert für die Beantwortung einer Stimulation liegt sehr hoch, und eventuell auftretende Kontraktionen bleiben lokal beschränkt (CSAPO und GOODALL, 1954). Durch diese Schutzmechanismen sind die Foeten nicht durch eine vorzeitige Austreibung gefährdet. Durch exogene Progesteronzufuhr läßt sich daher bei bestimmten Tierarten der Geburtszeitpunkt hinausschieben.

REYNOLDS (1959) unterscheidet 3 Phasen der Uterusanpassung während der Gravidität:

1. Vorbereitung des Uterus durch Sexualhormone,
2. Wachstum des Uterus,
3. Dehnung des Uterus.

An glatten Muskelzellen des Darmes und der Blase wurde festgestellt, daß Dehnung mit Spannungszunahme und aktiven Kon-

traktionen beantwortet wird (BÜLBRING, 1955, BURNSTOCK und PROSSER, 1960). Dieser Vorgang spielt für die Funktion von verschiedenen Organen eine wichtige Rolle. Im Ureter zum Beispiel löst die Füllung eine lokale Depolarisation in der Wandmuskulatur aus, die nach Erreichen eines kritischen Wertes zu peristaltischen Kontraktionen führt (BOZLER, 1962).

In der Uteruswandung führt der Einfluß der Dehnung zu einem signifikanten Wachstum (DE CLUE, COMFORT und KING, 1969). Während die Ovarialhormone an der geschlechtsreifen Gebärmutter zyklische Größenänderungen verursachen, kommt beim trächtigen Uterus zusätzlich ein mechanischer Reiz in Form der Dehnung hinzu. Im Gegensatz zum prämaturen Wachstum kommt die Vergrößerung des graviden Organes durch aktives Wachstum und durch passive Dehnung der Muskulatur zustande (ZIMMER und BADER, 1957). Bei ovariectomierten Kaninchen zum Beispiel kommt es zur Hypertrophie der Myometriumphzellen allein durch eine chronische Dehnung. Dieser Dehnung wird der Uterus dadurch unterworfen, daß man Ballone in die Gebärmutter einführt und diese, soweit es dem Volumen zu verschiedenen Zeitpunkten der Trächtigkeit entspricht, auffüllt. Das Ausmaß der Hypertrophie ist dabei eine Funktion des Anstiegs und der Dauer der Dehnung (REYNOLDS und KAMINESTER, 1937, DE MATTOS, KEMPSON, ERDOS und CSAPO, 1967).

Die Dehnung allein ist ein kräftiger Stimulus für die Aktin- und Myosinproduktion des Uterus (NAFTALIN, PHEAR und GOLDBERG, 1973). Dehnungseinfluß unter Östrogen- oder Östrogen- und Progesteroneinwirkung verstärkt die Hypertrophie des Myometriums. So resultiert die merkliche Zunahme von Zellzahl und Zellgröße während der Gravidität aus den additiven Wirkungen von Östrogen, Progesteron, chronischer Dehnung und vielleicht weiteren Faktoren, die bis jetzt noch unbekannt sind.

Die Myometriumzellen sind elastisch und besitzen vor allem eine große Plastizität (= Dehnungsfähigkeit). Während die elastische Dehnungsphase keine deutlichen Unterschiede zwischen Präparaten trächtiger und nicht trächtiger Tiere zeigt, wird die plastische Dehnungsmöglichkeit des trächtigen Uterus laufend durch die Volumenzunahme aufgebraucht. So ist die verbleibende plastische Nachgiebigkeit des Myometriums zu einem bestimmten Zeitpunkt der Gravidität geringer als im nicht trächtigen Zustand (ZIMMER, CASTELL, EWALD und BÜTTNER, 1966).

SCHOFIELD (1966) zeigte, daß die Dehnung des Uterus in der Zeit nach der Befruchtung zunächst signifikant zunimmt. ZIMMER und KALHAMMER (1958) stellten fest, daß Uteri trächtiger Tiere die größte und Uteri von Kastraten die geringste

Dehnbarkeit aufweisen. Diese Dehnungsunterschiede werden auf den Einfluß der Ovarialhormone zurückgeführt.

Die Phase der Uterusdehnung während der Gravidität umfaßt nach der Meinung REYNOLDS (1959) beim Hamster 1,5 Tage, beim Meerschweinchen 3 Wochen, beim Kaninchen 8 und bei der Ratte 4 Tage vor dem Geburtstermin.

Gegen Ende der Trächtigkeit wird durch die rasche Größenzunahme der Foeten der Dehnungseinfluß stärker. Die Dehnungsfähigkeit der Muskelzellen, die während der Gravidität nur zu circa 80% ausgenützt war, wird schließlich zu 100% beansprucht. Die dabei erreichte Länge der Zellen wird "Ruhelänge" genannt (MARSHALL, 1973). Erst bei Erreichen der Ruhelänge sollen die glatten Muskelzellen des Uterus ihre größte Spannung für eine Kontraktion entwickeln können.

Demnach wäre das Erreichen der Ruhelänge der Myometriuszellen durch die vom wachsenden Foetus ausgehenden Dehnung der Uteruswandung ein für die Wehenauslösung wichtiger Faktor. Es schien daher von Interesse, zu untersuchen, ob der Dehnungseinfluß in verschiedenen Graviditätsstadien der Ratte abhängig oder unabhängig von hormonalen Einflüssen jederzeit zu wehenartigen Spontankontraktionen führen kann.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an Myometriumstreifen von Ratten (Sprague-Dawely) am 5., 10., 15. und 20. Tag nach einer gezielten Paarung und von einer Gruppe nicht gravidier Tiere vorgenommen. Die Gruppen wurden für die weitere Arbeit folgendermaßen eingeteilt:

Gruppe A = nicht gravid,

Gruppe B = 5 Tage gravid,

Gruppe C = 10 Tage gravid,

Gruppe D = 15 Tage gravid,

Gruppe E = 20 Tage gravid.

Die Tiere wurden unter konstanten Umweltbedingungen (Temperatur: 22°C, 12 Stunden Licht) gehalten. Pelletiertes Mischfutter für Labortiere und Wasser standen den Tieren zur Aufnahme ad libidum zur Verfügung.

Für jeden Versuch wurde ein Tier in Äthernarkose getötet und die Bauchhöhle geöffnet. Die Präparation der Myometriumstreifen erfolgte so, daß die Entnahmestelle am Uterus in situ zunächst im Faserverlauf der Längsmuskelschicht vermessen und durch Einschnitte im Abstand von 1,0 cm oder 1,5 cm markiert wurde. Bei der Herausnahme und weiteren Verarbeitung zum Einbringen in das Organbad verkürzten sich die Muskelstreifen durch den Wegfall des vom Uterusinhalt ausgehenden Dehnungseinflusses. Entsprechend des Entwick-

lungsstandes der Foeten in den Gruppen B, C, D und E war eine zunehmend stärkere Verkürzung zu beobachten, so daß in den Gruppen D und E aus präparatorischen Gründen nicht eine Länge von 1,0 cm, sondern von 1,5 cm gewählt wurde. Um einen Vergleich der Daten aller Gruppen zu ermöglichen, wurden bei der Auswertung die Meßergebnisse der 1,5 cm langen Myometriumstreifen auf $\frac{2}{3}$ reduziert. Von diesen Streifen wurde die Längsmuskelschicht wegpräpariert. An beiden Enden wurden Schlaufen aus Seidenfäden angebracht, über die der Muskelstreifen mit dem Meßsystem verbunden und sofort in ein Organdurchlaufbad mit einem Fassungsvermögen von 10 ml horizontal eingehängt wurde. Die Temperatur der Badflüssigkeit wurde über einen Thermostaten konstant auf 37°C gehalten. Die Durchlaufgeschwindigkeit der Lösung wurde über einen Tropfenzähler reguliert (2,5 ml/Minute).

Die Nährlösung wurde für jeden Versuch frisch angesetzt und hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl:	118,5 mM	CaCl ₂ :	2,5 mM
NaHCO ₃ :	23,8 mM	KH ₂ PO ₄ :	1,2 mM
Dextrose:	5,5 mM	MgSO ₄ :	1,17mM
KCl:	4,7 mM		

Die Nährlösung wurde ständig mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) durchperlt. Der CaCl₂-Zusatz erfolgte erst nach 15 min.

Begasung der Lösung.

Die Kontraktionen der Myometriummstreifen wurden isometrisch mittels eines induktiven Zug- und Druckaufnehmers (HBM Q 11/10), der in einem Mikroskopstativ montiert ist, über einen Trägerfrequenzmeßverstärker (KWS 3071, HBM) auf einen Tintenschreiber (Mark 220 Recorder, Brush Instruments Division) bei einem Papiervorschub von 5 mm/Minute registriert.

Zu Beginn des Versuches wurde der Muskelstreifen für eine Anpassungszeit von 20 Minuten völlig spannungsfrei gelassen (Kontrolle über die Zahlenwerte des Digitalanzeigers). Dann wurde in bestimmten Abständen die Spannung um jeweils 40 mg mittels der Mikrometerschraube nach der Digitalanzeige erhöht. Nach jeder Spannungserhöhung wurde die Länge des Streifens auf einer mm-Einteilung am Organbad gemessen und gesondert registriert. Als kritischer Wert des Dehnungseinflusses wurde die Spannung in mg beim Auftreten gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen mit hoher Amplitude gewertet. Die Aufzeichnungen der Kontraktionen wurden folgendermaßen ausgewertet:

1. Verlängerung (mm) über die in situ Länge beim Auftreten gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen.
2. Spannung (mg) beim Auftreten gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen.

Die Empfindlichkeit der Meßapparatur wurde so geeicht, daß die Digitalanzeige von 250 einer Spannung von 1,0 g entsprach.

Zusätzlich wurden in einigen Versuchen folgende Substanzen verwendet:

L-Adrenalinhydrogen-L-tartrat	(Schuchart, München)
Propranolol-HCL	(Dociton ^R , Rhein-Pharma)
Indometacin	(Sharp & Dohme GmbH., München, Lot Nr.F 1410181)

Das Adrenalin wurde jeweils frisch aus tiefgefrorenen Stammlösungen angesetzt und während der Versuche im Eisschrank bei 4°C aufbewahrt. Es wurde in gleicher Konzentration und in der gleichen Menge von 0,1 ml am Einlauf des Bades eingetropft. Unterschiedlich war der jeweilige Spannungsgrad, unter dem der Muskelstreifen stand.

Der β -Adrenozeptorenblocker Propranolol wurde in 0,01 N HCL gelöst und der Nährlösung in einem gesonderten Vorratsbehälter zugegeben. Durch Umschalten auf diese Lösung wurde im Organbad innerhalb von 4 Minuten die gewünschte Blockerkonzentration erreicht. Das Adrenalin wurde dem Organbad bei diesem Versuchsaufbau erst zugegeben, nachdem die Blockerflüssigkeit mindestens 30 Minuten auf den Myometriumstreifen einwirken konnte.

Zur Blockade der Prostaglandin-Synthese wurde das Indometacin ebenfalls für jeden Versuch frisch in Äthanol 95% gelöst und direkt der Nährlösung in einem separaten Vorratsbehälter

zugegeben, so daß durch Umschalten auf diesen über den Tropfzulauf innerhalb von 4 Minuten die gewünschte Indometacinkonzentration im Organbad erreicht werden konnte.

Ergebnisse

Die Myometriumstreifen der nicht graviden Tiere (Gruppe A) kontrahierten sich nach der Entnahme nicht. Die Muskelstreifen der 5 Tage graviden Tiere (Gruppe B) verkürzten sich um durchschnittlich 0,6 mm, die der 10 Tage graviden Tiere (Gruppe C) um durchschnittlich 1,9 mm, die der 15 Tage graviden Tiere (Gruppe D) um durchschnittlich 4,0 mm und die der 20 Tage graviden Tiere (Gruppe E) um 6,0 mm.

Die Myometriumstreifen zeigten nach der Befestigung im Meßsystem, ohne daß eine Spannung angelegt worden war, keine oder nur kleine, unregelmäßige Kontraktionen (Abb.1, Spalte 1). Nach Ablauf der 20minütigen Anpassungszeit wurde in allen Versuchen mit der schrittweisen Dehnung der Muskelstreifen begonnen. In den Gruppen A bis C wurden Schritte von jeweils 40 mg gewählt. Die Vorversuche hatten ergeben, daß die Muskelstreifen der Gruppen D und E unempfindlicher waren und erst sehr spät den gewünschten Effekt zeigten. Aus diesem Grund wurden in den beiden letztgenannten Gruppen Dehnungsschritte von je 80 mg gewählt.

Auf das Dehnen reagierten alle Myometriumstreifen in zunehmendem Maße mit einem Ansteigen des Tonus und mit Kontraktionen von größer werdender Amplitudenstärke (Abb. 1, Spalte 2).

Ab einem bestimmten Dehnungsgrad traten Spontankontraktionen von gleich- und regelmäßigem Charakter auf (Abb. 1, Spalte 3). Der zu dieser Kontraktionsform führende kritische Dehnungsgrad wurde umso später erreicht, je weiter die Graviddität fortgeschritten war. Er lag bei den nicht graviden Tieren (Gruppe A) bei 430 ± 160 mg, bei den 5 Tage graviden Tieren (Gruppe B) bei 660 ± 200 mg, bei den 10 Tage graviden Tieren (Gruppe C) bei 670 ± 90 mg, bei den 15 Tage graviden Tieren (Gruppe D) bei 990 ± 150 mg und bei den 20 Tage graviden Tieren (Gruppe E) bei 1300 ± 250 mg (Tab. und Abb.2).

Nach Erreichen des kritischen Dehnungspunktes wurde während einer Kontraktionspause die Länge der Myometriumstreifen nochmals gemessen. Sie betrug dann in Gruppe A (nicht gravid) 14,3 mm, in Gruppe B (5 Tage gravid) 13,9 mm, in Gruppe C (10 Tage gravid) 15,4 mm, in Gruppe D (15 Tage gravid) 12,4 mm und in Gruppe E (20 Tage gravid) 10,5 mm (Abb.3). Während also die Dehnungsfähigkeit von Gruppe C nach E kontinuierlich abnahm, um schließlich fast die in situ Länge zu erreichen, nahm die Spannung, die angelegt werden mußte, um gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen zu erzeugen, von Gruppe C nach E kontinuierlich zu (Abb. 2 und 3).

Die Hemmung der Prostaglandin-Synthese durch Zusatz von

100 μ g Indometacin pro ml Badflüssigkeit führte in allen Versuchen zum Erlöschen der gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen (Abb. 1). Wurde das Indometacin aus der Badflüssigkeit entfernt, kamen Kontraktionen vom gleichen Typ wie vor der Hemmung wieder zustande.

In allen Gruppen wurden 3 weitere Versuche durchgeführt, in denen der Einfluß von Adrenalin auf den Dehnungseffekt vor und nach Zugabe von Propranolol untersucht wurde. Die Myometriummstreifen wurden wie bei den Dehnungsversuchen schrittweise größerer Spannung ausgesetzt. Nach 1 bis 3 Dehnungsschritten wurden dann 10^{-7} g Adrenalin pro ml Badflüssigkeit zugesetzt. In allen untersuchten Trächtigkeitsstadien kam es daraufhin zu einer geringen Tonussenkung und zu einer starken Abschwächung, beziehungsweise zum völligen Erlöschen der Spontankontraktionen über 3 bis 19 Minuten. Im Anschluß daran entwickelten sich wieder Kontraktionen mit zunehmender Amplitudenstärke.

Stand der jeweilige Muskelstreifen noch unter geringer Spannung, so nahm die Amplitudenstärke nach circa 5 Minuten wieder ab, oder die Kontraktionen erloschten völlig. Bei einer Vordehnung auf einen in den Gruppen verschiedenen Spannungswert (mg) kam es zunächst zu einem Spannungsabfall, dann traten gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen auf.

Dieser kritische Dehnungsgrad war in Gruppe A (nicht gravid) und Gruppe B (5 Tage gravid) gleich (380 mg), in Gruppe C (10 Tage gravid) etwas höher (400 mg), und in Gruppe D (15 Tage gravid) und Gruppe E (20 Tage gravid) jeweils deutlich höher (480 mg beziehungsweise 920 mg). Der kritische Dehnungsgrad, der in den zuvor beschriebenen Versuchen zu gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen führte, wurde durch die Zugabe von Adrenalin in allen Gruppen erniedrigt.

Nach Zugabe von 10^{-6} g Propranolol pro ml Normallösung reagierten die Myometriumstreifen auf die Zugabe von 10^{-7} g Adrenalin pro ml Badflüssigkeit mit einem deutlichen Tonusanstieg und mit einer Frequenzverstärkung der Kontraktionen über circa 5 Minuten. In Gruppe E (20 Tage gravid) war die Frequenzsteigerung nicht so deutlich wie in den anderen Gruppen.

Gruppe	n	Spannung in mg	Verlängerung in mm
A (nicht gravid)	10	430±160	4,3±1,0
B (5 Tage gravid)	12	660±200	39±2,0
C (10 Tage gravid)	10	670±90	5,4±1,0
D (15 Tage gravid)	7	990±150	24±1,0
E (20 Tage gravid)	11	1300±250	0,5±2,0

Tab.: Spannung (mg) und Längenzunahme (mm) von Myometriumstreifen von Ratten in verschiedenen Graviditätsstadien bei Beginn von gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen.

Gruppe

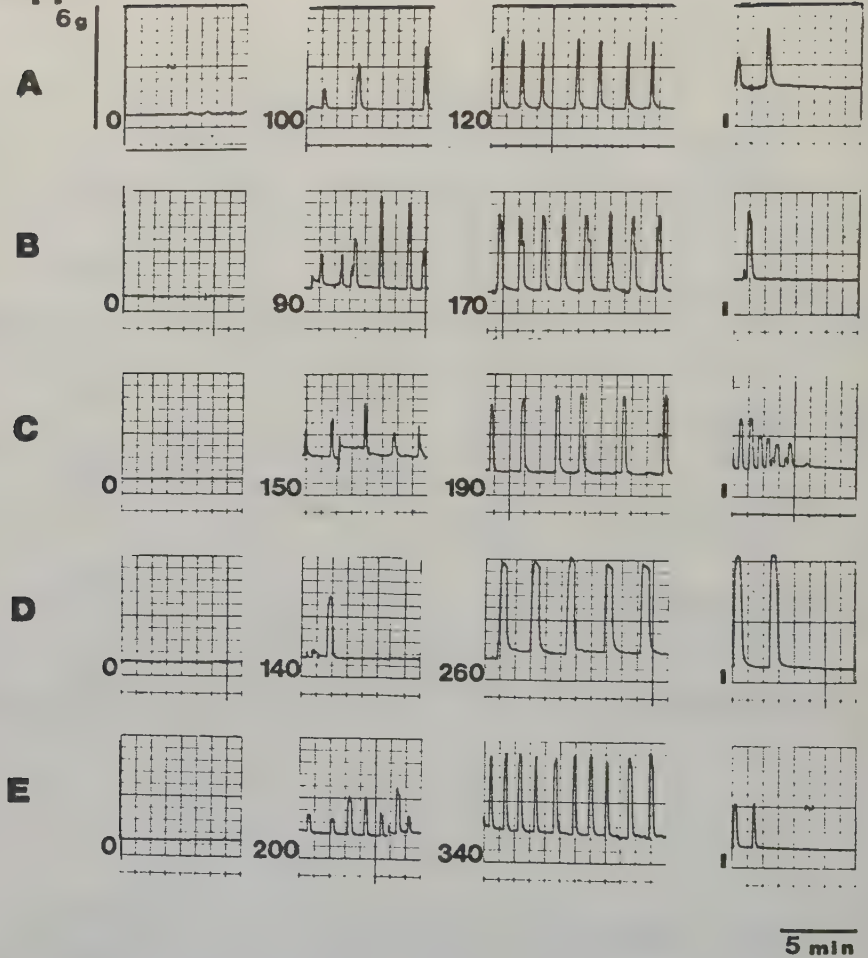


Abb. 1: Auslösung gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen der Myometriumstreifen von Ratten in verschiedenen Stadien der Gravidität (Gruppe A = nicht gravid, Gruppe B = 5 Tage, Gruppe C = 10 Tage, Gruppe D = 15 Tage, Gruppe E = 20 Tage gravid). I = Indometacin. Die Zahlen sind Werte der Digitalanzeige (250 = 1 g).

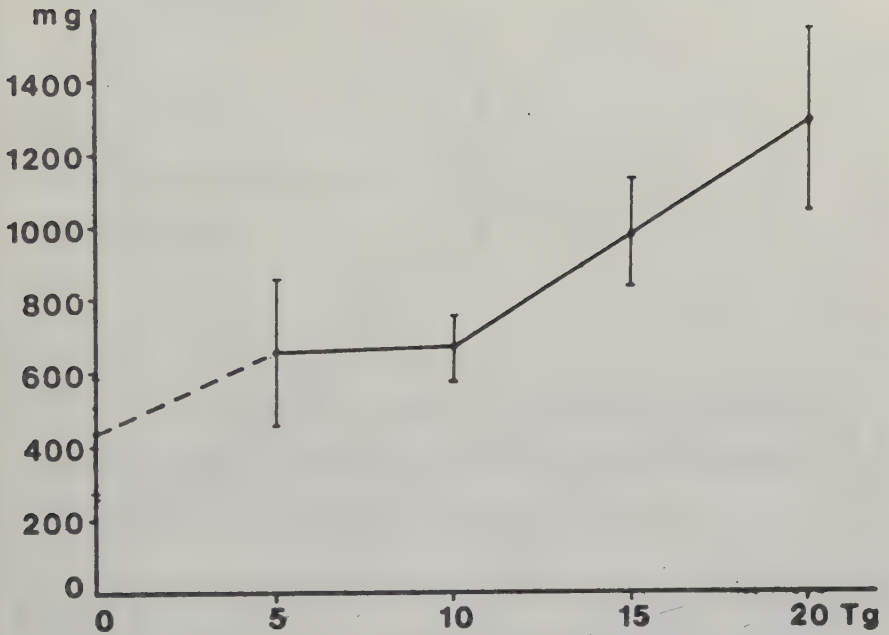


Abb. 2: Kritischer Spannungswert zur Auslösung gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen der Myometriumstreifen von Ratten in verschiedenen Stadien der Gravidität.

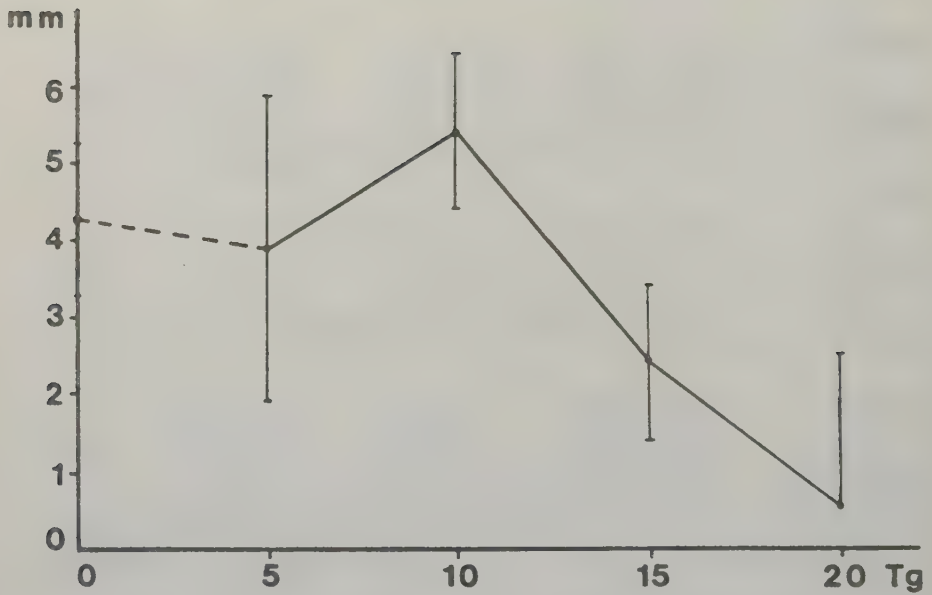


Abb. 3: Längenzunahme der Myometriumstreifen von Ratten in verschiedenen Stadien der Gravidität über die in situ Länge bei Erreichen des kritischen Spannungswertes, der zu gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen führt.

Diskussion

Die glatte Muskulatur des nicht graviden Uterus der Ratte verfügt über eine Dehnbarkeit, die eine Verlängerung von durchschnittlich $4,3 \pm 1,0$ mm über die Ausgangslänge von 10 mm erlaubt (43%). Bis zum 10. Tag der Gravidität bleibt die Dehnungsfähigkeit annähernd gleich (5. Tag: $3,9 \pm 2,0$ mm = 39%, 10. Tag: $5,4 \pm 1,0$ mm = 54%). Im weiteren Verlauf der Trächtigkeit erfolgt ein kontinuierlicher Abfall über 2,4 mm (24%) am 15. Tag auf 0,5 mm (5%) am 20. Tag. In allen Gruppen begannen die Myometriumstreifen erst nach der angegebenen Verlängerung gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen zu entwickeln. Dies geschieht allem Anschein nach, um einer Überdehnung entgegenzuwirken.

Betrachtet man die Größenzunahme der Foeten, so zeigt sich, daß deren Wachstum und damit die intrauterine Volumenzunahme vor allem in der zweiten Hälfte der Gravidität stattfindet. Im Verlauf des Foetenwachstums wird also ab dem 10. Tag der Gravidität die Dehnungsfähigkeit der Uteruswandung bis hin zur Geburt kontinuierlich aufgebraucht. Untersuchungsergebnisse von REYNOLDS (1959) ließen bisher annehmen, daß die Phase der Uterusdehnung bei der graviden Ratte nur während der letzten 4 Tage vor dem Geburtstermin eine Rolle spielt. MARSHALL (1973) hingegen vertritt

die Ansicht, daß die Dehnungsfähigkeit der Myometriumzellen während der Gravidität zu circa 80% ausgenützt und erst gegen Ende der Trächtigkeit zu 100% in Anspruch genommen wird. Die eigenen Untersuchungen sprechen dafür, daß bei nicht graviden Ratten die Dehnungsfähigkeit des Myometriums zu etwa 70%, bei den 5 Tage graviden zu etwa 72%, bei den 10 Tage graviden zu etwa 65%, bei den 15 Tage graviden zu 80% und bei den 20 Tage graviden zu 95% ausgenützt wird. Verlängert man die Kurve in Abb.3 über den 20. Trächtigkeitstag hinaus, so wäre danach am 21,5. Tag der Gravidität die Dehnungsfähigkeit zu 100% ausgenützt, und die Wehen müßten einsetzen. Dieser Zeitpunkt stimmt mit dem tatsächlichen durchschnittlichen Geburtstermin bei Ratten überein.

Entgegengesetzt zur Kurve der Dehnungsfähigkeit verläuft die Kurve der Spannungswerte. Die Myometriumstreifen mußten, bei geringer werdender Dehnungsfähigkeit, immer stärker werdender Spannung ausgesetzt werden, um gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen zu entwickeln. Die Spannungswerte nehmen von der Gruppe der nicht graviden zu der der 5 Tage graviden Tiere zu, bleiben annähernd gleich zwischen dem 5. und 10. Trächtigkeitstag und steigen vom 10. Tag bis zum Ende der Gravidität kontinuierlich an. Diese Daten lassen erkennen, daß die Myometriumzellen erst bei vollkommener

Ausnützung der Dehnungsfähigkeit unter größtmöglicher Spannungsentwicklung Kontraktionen entwickeln, die zur Austreibung des Uterusinhaltes führen.

Wenn den vorgedehnten Muskelstreifen 10^{-7} ml Adrenalin pro ml Badflüssigkeit zugefügt wurde, kam es schon bei einem niedrigeren Dehnungsgrad zur Entwicklung gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen, allerdings erst nach einigen Minuten, während derer die Kontraktionstätigkeit völlig erloschen war. In den meisten Säugetieruteri, so auch bei der Ratte, gibt es α - und β -Adrenozeptoren. Die Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionstätigkeit des Uterus ist abhängig von Spezies, Hormonstatus und Uteruston. Die Kontraktionen des östrogen-dominierten Rattenuterus werden durch Adrenalin stimuliert, während die des progesteron-dominierten Uterus gehemmt werden (DIAMOND und BRODY, 1966, MILLER, 1967). BROOKS, SCHAEFPI und PINCUS (1965) kamen zu dem Schluß, daß die Catecholamine eine doppelte Wirkung auf den isolierten Rattenuterus ausüben. Sie bewirken eine Hemmung durch Aktivierung der β -Adrenozeptoren, während ihre stimulatorische Wirkung erst nach Behandlung mit β -Adrenozeptorenblockern offengelegt werden kann.

Wurde vorgedehnten Muskelstreifen in Normallösung + Propä-

nolol Adrenalin zugefügt, so kam es sofort zu einem deutlichen Tonusanstieg und zu einer Frequenzsteigerung der zuvor schon vorhandenen Kontraktionen über circa 10 Minuten. Waren vor der Adrenalinzugabe keine oder nur sehr schwache Kontraktionen vorhanden, so führte die Adrenalinzugabe zu einer Erhöhung des Tonus und zu frequenten, kräftigen Kontraktionen, wiederum über einen Zeitraum bis zu 10 Minuten.

Bei der trächtigen Ratte stellten CSAPO und KURIYAMA (1963), und MAGARIBUCHI und OSA (1971) bei der trächtigen Maus fest, daß Adrenalin ab einer Minimaldosis von 10^{-7} g/ml Badflüssigkeit zu einer Hyperpolarisation führt und die Spike-Entwicklung über 20 - 30 Minuten stoppt. Danach traten wieder Kontraktionen auf, allerdings in geringerer Anzahl und schwächer. Zusätzlich zeigen die eigenen Untersuchungen, daß es bei einer gewissen Vordehnung, die von Gruppe A bis C gleich bleibt und von Gruppe C bis E ansteigt, nach der anfänglichen Hemmwirkung des Adrenalins zur Entwicklung gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen kommt. Der dazu notwendige Vordehnungsgrad liegt in allen Gruppen unter dem der unbehandelten Myometriumstreifen. Daraus kann man, mit dem Vorbehalt, daß nicht ausreichend viele Untersuchungen vorliegen, schließen, daß es nach Adrenalinzugabe zu gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen kommen kann, bevor

die Dehnungsfähigkeit des Uterus voll ausgenützt ist.

Für das Zustandekommen der Wehen scheint die endogene Prostaglandinsynthese in den Myometriumzellen der Ratte eine wichtige Voraussetzung zu sein (KESSELRING, 1974). Indometacin blockiert die Prostaglandinsynthese (COLLIER, 1971). Die durch Dehnung bis zu dem jeweils kritischen Wert erreichten Spontankontraktionen erloschen durch Indometacin. Dies deutet darauf hin, daß die durch die Dehnung ausgelösten gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen vom gleichen oder ähnlichen Typ wie die Wehen sind.

Das Uterusvolumen scheint somit ein mächtiger regulatorischer Parameter der Myometriumaktivität zu sein (CSAPO und Mitarbeiter, 1963). Die eigenen Untersuchungen an Myometriumstreifen von Ratten ergaben, daß in verschiedenen Stadien der Gravidität durch mechanische Dehnung wehenartige Kontraktionen ausgelöst werden können. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die Geburt nicht nur hormonal reguliert wird. Ein wesentlicher weiterer Faktor ist in der von den Foeten ausgehenden Dehnung der Uteruswandung bei Erreichen der 100%-igen Dehnungsfähigkeit zu sehen.

Zusammenfassung

1. Myometriumstreifen von nicht graviden Ratten und von Ratten in verschiedenen Stadien der Gravidität können durch mechanische Dehnung zur Entwicklung gleich- und regelmäßiger Spontankontraktionen gebracht werden. Die Kontraktionsform ist analog den Wehen bei der Geburt.
2. Die Dehnbarkeit der Myometriumstreifen wird bei nicht graviden Ratten zu 70%, bei 5 Tage graviden Ratten zu 72% und bei 10 Tage graviden Ratten zu 65% in Anspruch genommen. Im weiteren Verlauf der Trächtigkeit kommt es zu einem rascher fortschreitenden Aufbrauchen der Dehnungsfähigkeit über 80% am 15. Tag der Gravidität auf 95% am 20. Tag.
3. Die Spannung, der die Myometriumstreifen ausgesetzt werden müssen, um gleich- und regelmäßige Spontankontraktionen zu entwickeln, nimmt von Tag 0 bis 10 der Gravidität leicht zu (von 430 mg auf 670 mg). Ab dem 10. Tag bis gegen Ende der Gravidität (20. Tag) ist für die Auslösung der Kontraktionen eine stetig stärker ansteigende Spannung der Myometriumstreifen erforderlich (von 670 mg auf 1300 mg).
4. Die durch Dehnung ausgelösten gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen werden durch Indometacin (100 $\mu\text{g/ml}$ Badflüssigkeit) blockiert.

5. Durch Zugabe von Adrenalin (10^{-7} g/ml Badflüssigkeit) lassen sich die gleich- und regelmäßigen Spontankontraktionen in allen untersuchten Trächtigkeitsstadien schon bei geringerer Dehnung auslösen.

Summary

1. Uterine strips of non-pregnant rats and of rats in different stages of pregnancy can be made to develop uniform and regular spontaneous contractions by mechanical distension. These contractions are labour-like.
2. The distensibility of the uterine strips of non-pregnant rats is used up to 70%, in 5-day pregnant rats it is used up to 72% and in 10-day pregnant rats it is used up to 65%. In the further course of pregnancy the distensibility is used up more quickly from 80% on the 15th day of pregnancy up to 95% on the 20th day.
3. The tension to which the uterine strips must be exposed in order to develop uniform and regular spontaneous contractions, increases slightly from day 0 to day 10 of pregnancy (from 430 mg to 670 mg). From day 10 until term (20th day) an increasing tension of the uterine strips is needed for the development of these contractions (from 670 mg to 1300 mg).
4. The uniform and regular spontaneous contractions caused by distension are blocked by Indometacin (100 μ g/ml bathing-solution).
5. Uniform and regular spontaneous contractions can be caused by epinephrine (10^{-7} g/ml bathing-solution) in all stages of pregnancy under less intensive distension.

Literaturverzeichnis

- BOHR, D.F. (1964). Electrolytes and smooth muscle contraction.
Pharmacol. Rev. 16, 85-111
- BOZLER, E. (1941). Influence of estrone on the electric
characteristics and the motility of uterine muscle.
Endocrinology 29, 225-227
- BOZLER, E. (1948). Conduction, automaticity, and tonus of
visceral muscles.
Experientia 4, 213-218
- BOZLER, E. (1962). Initiation of contraction in smooth muscle.
Physiol. Rev. 42 (suppl. 5), 179-186
- BRIGGS, A.H. (1963). Characteristics of contraction in
glycerinated uterine smooth muscle.
Amer. J. Physiol. 204, 739-742
- BRODY, S. und WIKQUIST, N. (1961). Ovarian hormones and uterine
growth: effects of estradiol, progesterone, and
relaxin on cell growth and cell division in the
rat uterus.
Endocrinology 68, 971-977
- BROOKS, J.R., SCHAEPPPI, U. und PINCUS, G. (1965). Evidence
for the presence of α -adrenic excitatory receptors
in the rat uterus.
Life Sci. 4, 1817-1821

- BÜLBRING, E. (1955). Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle.
J. Physiol. (Lond.) 128, 200-221
- BURNSTOCK, G. und PROSSER, C.L. (1960). Responses of smooth muscle to quick stretch: relation of stretch to conduction.
Amer. J. Physiol. 198, 921-925
- BURNSTOCK, G., HOLMAN, M.E. und PROSSER, C.L. (1963).
Electrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43, 482-527
- BURNSTOCK, G. (1970). Structure of smooth muscle and its innervation.
In: Smooth Muscle. Ed.: BÜLBRING, E., BRADING, A., JONES, A.W. and TOMITA, T.
Edward Arnold (Publishers) Ltd., London.
- CLUE DE, J.W., COMFORT, G.E. und KING, T.M. (1969). Influence of chronic distension on myometrial contractile protein.
Amer. J. Obstet. Gynec. 105, 1082-1087
- COLE, D.F. (1950). The effects of estradiol on the rat uterus.
J. Endocrin. 7, 12-23
- COLLIER, H.O.J. (1971). Prostaglandins and aspirin.
Nature (Lond.) 232, 17-19
- CSAPO, A. und GERGELY, J. (1950). Energetics of uterine muscle contraction.
Nature (Lond.) 166, 1078-1079

- CSAPO, A. und CORNER, G.W. (1952). The antagonistic effects of estrogen and progesterone on the staircase phenomenon in uterine muscle.
Endocrinology 50, 51, 378-385
- CSAPO, A. und CORNER, G.W. (1953). Effect of estrogen on the isometric tension of rabbit uterine strips.
Science 117, 162-164
- CSAPO, A. und GOODALL, M. (1954). Excitability, length-tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status.
J. Physiol. (Lond.) 126, 384-395
- CSAPO, A. (1958/59). Function and regulation of the myometrium.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 790-808
- CSAPO, A. (1962). Smooth muscle as a contractile unit.
Physiol. Rev. 42 (suppl. 5), 7-33
- CSAPO, A., JAFFIN, H., KERENYI, TH., LIPMAN, J. und WOOD, C. (1963). Volume and activity of the pregnant human uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 85, 819-835
- CSAPO, A. und KURIYAMA, H.A. (1963). Effects of ions and drugs on cell membrane activity and tension in the postpartum rat myometrium.
J. Physiol. (Lond.) 165, 575-592
- CSAPO, A. und WIEST, W.G. (1969). An examination of the quantitative relationship between progesterone and the maintenance of pregnancy.
Endocrinology 85, 735- 746

- DIAMOND, J. und BRODY, TH.M. (1966). Hormonal alteration of the response of the rat uterus to catecholamines. Life Sci. 5, 2187-2193
- DOMINIC, J.A. und REINKE, D.A. (1968). Extraluminal force transducer for in-vivo measurement of rabbit uterine contractile activity. Fertil. Steril. 19, 945-953
- HASSELBACH, W. (1965). Die kontraktile Strukturen der Uterusmuskulatur und ihre Besonderheiten. Arch. Gynäk. 202, 23-30
- ICHIKAWA, S., SAWADA, T., NAKAMURA, Y. und MORIOKA, H. (1974). Ovarian secretion of pregnane compounds during the estrous cycle and pregnancy in rats. Endocrinology 94, 1615-1620
- KESSELRING, E. (1974). Über die Bedeutung von Prostaglandinen in der Steuerung elektrophysiologischer Vorgänge in Myometriummzellen der Ratte ante partum. Diss., München
- IEDERMAIR, O. (1959). Der Uterusmuskel in der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 192, 109-128
- MAGARIBUCHI, T. und CSA, T. (1971). Effects of catecholamines on electrical and mechanical activities of the pregnant mouse myometrium. Ja. J. Physiol. 21, 627-643

- MARK, J.S.T. (1956). An electron microscope study of uterine smooth muscle.
Anat. Rec. 125, 473-493
- MARSHALL, J.M. und CSAPO, A. (1961). Hormonal and ionic influences on the membrane activity of uterine smooth muscle.
Endocrinology 68, 1026-1035
- MARSHALL, J.M. (1973). The physiology of the myometrium.
In: The Uterus. Int. Acad. Path., Monograph No14, Chapter 6, pp 89-109
The Williams & Co., Baltimore, Md.
- MATTOS, C.E.R., KEMPSON, R.L., ERDOS, T. und CSAPO, A. (1967). Stretch-induced myometrial hypertrophy.
Fertil. Steril. 18, 545-556
- MILLER, J.W. (1967). Adrenergic receptors in the myometrium.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 193, 788-798
- NAFTALIN, J.N., PHEAR, W.P.C. und GOLDBERG, A.H. (1973). Isometric contractions of isolated rat uterine muscle: relation to estrous cycle and pregnancy.
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 143, 884-888
- NEEDHAM, D.M. und WILLIAMS, J.M. (1963). Salt-soluble collagen in extracts of uterus muscle and in foetal myometrium.
Biochem. J. 89, 546-552

- REYNOLDS, S.R.M. und KAMINESTER, S. (1936). Distension, a stimulus for uterine growth in untreated, ovariectomized rabbit.
Amer. J. Physiol. 116, 510-515
- REYNOLDS, S.R.M. und KAMINESTER, S. (1937). The rate of uterine growth resulting from chronic distension.
Anat. Rec. 69, 281-286
- REYNOLDS, S.R.M. (1959). Gestation mechanisms.
In: The Uterus. Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 75
Art 2 Part 5. Aspects of the gravid uterus pp 691-699
- SALVATORE, C.A. (1962). The significance of the myometrial cell hypertrophy during pregnancy (critical review).
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 42, 148-169
- SCHOFIELD, B.M. (1955). The influence of the ovarian hormones on myometrial behaviour in the intact rabbit.
J. Physiol. (Lond.) 429, 289-304
- SCHOFIELD, B.M. (1966). The increased extensibility of pregnant myometrium.
J. Physiol. (Lond.) 182, 690-694
- VELARDO, J.T. (1958/59). Steroid hormones and uterine growth.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 441-460
- WETZSTEIN, R. (1965). Der Uterusmuskel: Morphologie.
Arch. Gynäk. 202, 1-13
- ZIMMER, F. und BADER, H. (1957). Die passive Dehnung des überlebenden Uterus.
Arch. Gynäk. 190, 146-153

ZIMMER, F. und KALHAMMER, E. (1958). Die Dehnbarkeit des Myometriums.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 268, 61-62

ZIMMER, F., CASTELL, R., EWALD, P. und BÜTTNER, P. (1966).

Die Bedeutung der Vergrößerung des trächtigen Rat-
tenuterus für Wandspannung, Dehnung und Funktion
des Myometriums.

Arch. Gynäk. 203, 217-225

Lebenslauf

Am 15. Juli 1950 wurde ich, Ulrike Gerheiser, als Tochter des Rolladenfabrikanten Rudolf Gerheiser und seiner Ehefrau Luise, geb. Halbedel in Augsburg geboren.

1956 übersiedelten wir nach Stadtbergen, wo ich von 1956-1960 die Volksschule besuchte. Dann trat ich in das städtische Maria-Theresia Gymnasium in Augsburg ein und legte dort 1969 mein Abitur ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand im November 1974 das Staatsexamen. Die Bestallung als Tierärztin erhielt ich am 19. November 1974.

Seit Januar 1975 befasse ich mich mit der vorliegenden Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Professor Dr. M.W. Rüsse
für die Überlassung des Themas und
die jederzeit gewährte Unterstützung
sehr herzlich danken.

